Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Vorstand: Geheimrat Professor Dr. M. Borst
Physiologisch-chemische Abteilung
Privatdozent Dr. H. Dyckerhoff

Ueber die therapeutische Verwendbarkeit der wichtigsten blutgerinnungshemmenden Substanzen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Heinz Voskuhl
Zahnarzt
aus Troisdorf b. Köln

1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE
EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER
ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON
E. ABDERHALDEN-HALLE, G. v. BERGMANN-BERLIN, H. BOHNENKAMP-FREIBURG, TH. BRUGSCH-BERLIN, M. BÜRGER-LEIPZIG, E. ENDERLEN-STUTTGART, H. EPPINGER-WIEN, W. FREY-BERN, H. v. HABERER-KÖLN, H. E. HERING-KÖLN, W. KNIPPING-KÖLN, H. LÖHR-KIEL, W. NONNENBRUCH-PRAG, C. v. NOORDEN-WIEN, E. PAYR-LEIPZIG, H. REINWEIN-GIESSEN, F. SAUERBRUCH-BERLIN, F. SCHELLONG-HEIDELBERG, A. SCHITTENHELM-MÜNCHEN, E. SCHÜTZ-MÜNSTER I. WESTF., W. STEPP-MÜNCHEN, W. STRAUB-MÜNCHEN, F. TIEMANN-BONN, W. TRENDELENBURG-BERLIN, P. UHLENHUTH-FREIBURG I. BR., A. VANNOTTI-LAUSANNE, F. VOLHARD-FRANKFURT A. M., K. WEZLER-FRANKFURT A. M.

REDIGIERT VON
A. SCHITTENHELM W. TRENDELENBURG

Sonderdruck aus 107. Band, 2. Heft

H. Dyckerhoff und H. Voskuhl:

Über die therapeutische Verwendbarkeit der wichtigsten blutgerinnungshemmenden Substanzen.

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1940

erscheint zwanglos, in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden von 40 bis 50 Bogen Umfang vereinigt werden.

Die einlaufenden, zum Abdruck angenommenen Arbeiten gelangen, mit dem Datum des Einganges versehen, so schnell wie irgend möglich zur Veröffentlichung.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM. 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle RM. 30.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreise berechnet werden. **Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich die Verlagsbuchhandlung grundsätzlich nicht;** sie stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Verfügung zwecks Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei.

Aufnahmebedingungen s. 3. Umschlagseite.
Manuskriptsendungen werden bis auf weiteres erbeten an:

Verlagsbuchhandlung Julius Springer, Berlin W 9, Linkstr. 22/24

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 22/24
Fernsprecher: 21 81 11. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin.

---

107. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 2. Heft.

Seite

Lischka, Alfons. Die Abhängigkeit der Apoplexien von Wetter und Jahreszeiten. (Mit 4 Textabbildungen) 161
Bock, H. E. und **K. Felix.** Der Sauerstoffverbrauch des menschlichen Sternalpunktats. I. (Mit 5 Textabbildungen) 169
Marquardt, Peter. Über die Bedeutung der Oxydation des Adrenalins zum Chinon 179
Jochims, J. Interferometrie-Studien. I. Interferometrie und Komplementbindung 184
Madaus, G. und **Fr. E. Koch.** Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Herzwirksamkeit und der Nebenwirkungen roter und weißer Scilla maritima. (Mit 6 Textabbildungen) 199
Florstedt, H. und **R. Pohlman.** Über die percutane Applikation von Medikamenten durch Ultraschall. (Mit 11 Textabbildungen) 212
Scheer, P. Über den Einfluß des Nicotins auf das leukocytäre Blutbild des Menschen. (Mit 6 Textabbildungen) 219
Matthes, K., F. Gross und **H. Göpfert.** Untersuchungen am peripheren Kreislauf beim Menschen. (Mit 11 Textabbildungen) 228
Busse, Grawitz, Paul. Thyndalisiertes Gewebe. (Mit 3 Textabbildungen) . . 247
Werle, E., M. J. Madlener und **H. Herrmann.** Über das Verhalten der Histidincarboxylase bei Nierenschädigungen. II. Mitteilung. Nierenvenenstauung bei Kaninchen 252

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf der 3. Umschlagseite.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
[Direktor: Geheimrat Dr. *Borst*].)

Über die therapeutische Verwendbarkeit der wichtigsten blutgerinnungshemmenden Substanzen.

Von

H. Dyckerhoff und H. Voskuhl.

(Eingegangen am 14. November 1939.)

Als die Wissenschaft um die Mitte des 19. Jahrhunderts anfing, ihr Interesse der Zusammensetzung des Blutes zuzuwenden, sah sie sich zunächst vor die Aufgabe gestellt, die Gerinnung des Blutes, die jede Erforschung des Gesamtblutes unmöglich macht, zu verhindern.

Man fand bald, daß zu diesem Zweck Oxalat und Zitationen hervorragend geeignet sind. Auch die gerinnungsverhütenden Eigenschaften des Fluoridions wurden bald erkannt. Es mußte auffallen, daß alle diese Anionen Calcium entweder fällen oder doch weitgehend entionisieren, und so hat man die Hemmungswirkung dieser Körper mit der Verarmung des Blutgerinnungssystems an Calciumion in Zusammenhang gebracht.

So haben die blutgerinnungsverhütenden Anionen nicht nur ihrem eigentlichen Zweck gedient, sondern auch entscheidend zur Aufklärung des komplizierten Reaktionsmechanismus der Blutgerinnung beigetragen.

In der Folgezeit wurden dann eine große Anzahl gerinnungsverhütender Substanzen beschrieben, die jedoch in der Blutgerinnungsforschung niemals die Wichtigkeit und Anwendungsbreite der das Calcium beeinflussenden Anionen erreichen konnten. Es seien in diesen Zusammenhang an gerinnungshemmenden Substanzen genannt: Gallensäuren[1], Nucleinsäuren[2], Thiolverbindungen[3], Farbstoffe wie z. B. Jannsgrün[4] usw.

Als wesentlichsten Fortschritt gegenüber diesen körperfremden gerinnungshemmenden Substanzen muß man die Auffindung des Heparins durch *Howell*[5] ansehen. Heparin ist ein schon in überaus kleinen Konzentrationen gerinnuugsverhütender Stoff, dessen Vorkommen keineswegs, wie der Entdecker annahm und auch im Namen ausdrückte, auf die Leber beschränkt ist, sondern der wahrscheinlich einen wesentlichen Inhaltsstoff bestimmter Zellarten darstellt, die sich in den Innenwandungen des gesamten Gefäßsystems finden[6].

Mit der fortschreitenden Entwicklung der Forschung über die Zusammensetzung des Blutes wurde es notwendig, diese neuen Erkenntnisse auch der klinischen Diagnostik zugänglich zu machen. Es ist heute in sehr vielen Fällen üblich geworden, vom Patienten einen sogenannten

Blutstatus aufzunehmen, der einen Überblick über die Zusammensetzung des Blutes des Kranken ergibt. Aus der genauen Ermittlung des Blutstatus lassen sich oft wichtige Schlüsse auf pathologische Zustände ziehen, von denen die Blutbildungsstätten betroffen sind[7].

Man wird sich aber bei der Auswertung des morphologischen Blutbefundes nicht allein auf die Feststellung von Anomalien des Blutes beschränken, sondern darüber hinaus auch bemüht sein, Anhaltspunkte für die Beurteilung der Blutbildung und ihrer Störungen zu gewinnen. Stets wird die genaue Blutuntersuchung imstande sein, die klinische Diagnose zu unterstützen und zu erhärten[8].

Wie bei allen klinisch häufig gebrauchten Methoden ist es natürlich schon im Interesse der Vergleichsmöglichkeit der vielen gewonnenen Erfahrungen notwendig, sich streng an die in der Literatur festgelegten Normen für Blutmessungen zu halten. So kann es niemals als begrüßenswert erscheinen, das stets verwendete Citrat durch einen wenn auch wesentlich wirksameren gerinnungshemmenden Stoff zu ersetzen, wie das schon häufig vorgeschlagen wurde und stets wieder vorgeschlagen wird[10].

Die Fortentwicklung der medizinischen Wissenschaft hat die Auffindung der Blutgruppen des Menschen und damit die therapeutisch ungemein wichtige Entdeckung mit sich gebracht, daß es möglich ist, starke Blutverluste durch Infusion gruppengleichen Blutes auszugleichen. Da natürlich bei der Blutentnahme die bekannten Gerinnungserscheinungen auftreten, die im Organismus des Empfängers zu schweren Schäden führen müssen, hat man mit den verschiedensten Mitteln versucht, die Gerinnung des zu übertragenden Blutes zu verhindern. Dabei hat man zunächst von der Tatsache Gebrauch gemacht, daß das Blut beim Verlassen des Gefäßsystems zunächst einmal einige Minuten flüssig bleibt. Man hat also die Zeit, die das Blut vom Verlassen des Gefäßsystems des Spenders bis zur Übertragung in das Gefäßsystem des Empfängers außerhalb des Organismus zubringt, möglichst zu verkürzen versucht. So mußte anfänglich die Bluttransfusion stets mit größter Beschleunigung durchgeführt werden, was natürlich oft zu großen technischen Schwierigkeiten Anlaß gegeben hat.

Es ist schon seit langem bekannt, daß die Gerinnung vom Rande des das Blut aufnehmenden Behälters ausgehend sich in das Innere des Blutes fortsetzt. Man hat auch sehr früh schon erkannt, daß der Grad der Rauhigkeit des Behälters die Blutgerinnung wesentlich beeinflußt. In Auswertung dieser Erkenntnis hat man daher zu Transfusionszwecken Apparaturen aus einem Material empfohlen, welches durch Politur möglichst glatte Wände erhalten kann, z. B. Bernstein und das seiner größeren Billigkeit wegen häufig verwendete „Athrombit". Man hat sich auch damit zu helfen gesucht, daß man die inneren Wandungen etwa verwendeter Glasgefäße mit einer feinen Paraffinschicht überzogen hat. Wenn

auch durch alle diese Maßnahmen der Gerinnungsprozeß wesentlich verlangsamt wird, so ist dennoch bei der Blutübertragung die Bildung von Gerinnseln möglich, deren Bildungswahrscheinlichkeit um so größer sein wird, je länger die Zeit ist, die das Blut außerhalb des Organismus verweilt. Also ist wiederum bei der Transfusion tunlichste Eile geboten.

Es hat daher nicht an Vorschlägen gefehlt, das zur Transfusion verwendete Blut durch Zusatz von gerinnungsverhütenden Mitteln völlig ungerinnbar zu machen. Es ist selbstverständlich, daß zu diesem Zwecke Oxalat- und Fluoridionen wegen ihrer Giftigkeit ausscheiden. Dagegen ist das *Citration* von vielen Seiten als sehr geeignet empfohlen worden. Es schien uns in diesem Zusammenhang wichtig, zunächst einmal die kleinste Menge Citration zu ermitteln, die außerhalb des Organismus menschliches Blut für dauernd ungerinnbar halten kann, denn es muß als unzweckmäßig betrachtet werden, den Zusatz des gerinnungsverhütenden Mittels so gering zu halten, daß doch noch, wenn auch nach längerer Zeit, Gerinnsel auftreten können. Wir haben nun gefunden, daß man zur Flüssigerhaltung von 1 ccm menschlichem Blut ungefähr 10 mg Citrat benötigt. Diese Menge erscheint sehr hoch, wenn man an die großen Blutmengen denkt, die oft transfusioniert werden müssen.

Bei der Verwendung von *Citrat* muß man sich auch darüber klar sein, daß das stets verwendete sekundäre Natriumcitrat nicht nur ein eigenes p_H von 5 besitzt, sondern auch als starke Puffersubstanz angesehen werden muß, was zur Folge hat, daß der Körper große Alkalireserven mobilisieren muß, um das Auftreten einer Acidosis zu verhindern. Aus diesem Grunde kann als Transfusionszusatz überhaupt nur an eine Mischung von sekundärem und tertiärem Citrat gedacht werden, deren p_H — 7 ist. Wir haben aus diesem Grunde unsere Untersuchungen mit neutralem Citrat durchgeführt, wobei zu berücksichtigen ist, daß das neutrale Citrat die Blutgerinnung nur schwächer zu verhindern vermag als das saure Citrat, weil ja bei letzterem die durch das saure Citrat hervorgerufene p_H-Verschiebung an sich schon eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit hervorruft.

Ihrer Toxizität wegen und vor allem wegen der großen gebrauchten Mengen kommen die meisten oben angeführten gerinnungsverhindernden Mittel für Transfusionszwecke nicht in Frage. Sie wurden daher auch nicht in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen, dagegen haben wir ein Präparat untersucht, welches von *Corelli* als Transfusionszusatz empfohlen wird und welches die Firma Italmerck unter dem Namen „*Novotrans*“ in den Handel bringt. Da es sich bei diesem Präparat im wesentlichen um Natriumthiosulfat handelt, haben wir auch diese Substanz untersucht. Es zeigte sich, daß *Thiosulfat* in einer Konzentration von 15 mg/2 ccm Blut die Gerinnung aufzuheben vermag, während wir vom „Novotrans“ zum gleichen Zwecke 0,05 ccm pro 2 ccm Blut

benötigten, was nach unserem Titrationsergebnis, vorausgesetzt, daß im „Novotrans" keine jodverbrauchenden anderen Zusätze vorhanden sind, einer Thiosulfatmenge von etwa 10 mg entsprechen würde. Da man, wie in der Literatur an vielen Stellen beschrieben wurde, von reinen Heparinpräparaten zur Gerinnungsverhütung viel weniger benötigt und im *Neodym** eine Substanz zur Verfügung steht, die auch in ganz geringen Mengen den gleichen Effekt hervorzurufen vermag wie die oben genannten Substanzen, so scheinen uns die letzteren zu Transfusionszwecken geeigneter zu sein.

Ein überaus wichtiges Anwendungsgebiet gerinnungsverhütender Mittel ist zweifellos die Thromboseprophylaxe. Es ist ohne weiteres verständlich, daß, wenn es gelingt, die Gerinnungsfähigkeit des intravasalen Blutes herabzusetzen, damit die Möglichkeit von Thrombenbildungen ebenfalls herabgesetzt wird. Von einer Substanz, die als Thromboseprophylakticum in Frage kommen kann, muß man verlangen, daß sie in vivo die Gerinnungsfähigkeit des Blutes vermindert, was sich in einer Verlängerung der gemessenen Gerinnungszeit des Versuchstieres manifestiert. Wir haben nun beobachten können, daß weder Citrat noch „Novotrans" noch Natriumthiosulfat in vivo bei intravenöser Injektion auch von großen Mengen die Blutgerinnungszeit der Versuchstiere verlängern. Eher kann man von einer Verkürzung sprechen, die aber nicht sehr deutlich zum Ausdruck kommt. Ganz im Gegensatz hierzu stehen Heparin und vor allem Neodym, von denen das erstere, wenn auch nur kurzfristig in vivo die Gerinnungszeit heraufsetzt, während durch Neodym das Gerinnungssystem nachhaltiger beeinflußt wird.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Thiosulfat (also auch „Novotrans") und Natriumcitrat als Transfusionszusatz infolge der hohen benötigten Mengen dem Heparin und Neodym weit unterlegen sind. Als Thromboseprophylakticum können Citrat und Thiosulfat keine Verwendung finden, weil sie nicht imstande sind, die Gerinnungsfähigkeit des intravasculären Blutes zu vermindern.

Experimenteller Teil.

A. Verwendete Lösungen.

1. Novotrans, welches uns die Firma Italmerck, Milano, freundlichst zur Verfügung gestellt hat.
2. Natriumthiosulfat von Merck, Darmstadt.
3. Dinatriumcitrat von Merck, Darmstadt.
4. Eine Lösung von Dinatriumcitrat, welche mit Natronlauge auf p_H 7,0 eingestellt wurde.

Die Titration von Novotrans mit Jodlösung ergab einen Verbrauch, der einem Thiosulfatgehalt von 190 mg/ccm entsprechen würde.

---

* Unter der Bezeichnung „Auer 144" im Handel.

Versuchsanordnung.

A. Versuche in vitro.

In kleinen Reagensgläsern wurde der beabsichtigte Blutzusatz stets im Gesamtvolumen von 1 ccm gelöst auf 37° gebracht. Es wurde darauf geachtet, daß hypotonische Lösungen durch Kochsalzzusatz blutisotonisch gemacht wurden. Nun wurde der Armvene eines Gesunden mit der Injektionsspritze Blut entnommen und stets 2 ccm Blut dem im Thermostaten von 37° befindlichen gerinnungshemmenden Mittel zugesetzt. Es wurde sofort umgeschüttelt. Das Gesamtvolumen aller Versuchsproben betrug demnach 3 ccm. Dann wurde im Thermostaten (37°) die Zeit beobachtet, die das Blut vom Vermischen bis zum Festwerden benötigte. War das Blut nach 6 Stunden nicht geronnen, so wurde die Gerinnungszeit mit ∞ bezeichnet.

B. Versuche in vivo.

Als Versuchstier diente uns das Kaninchen. Alle Injektionen geschahen in die Ohrvene, aus der auch die Entnahmen erfolgten. Vor jeder Injektion wurde die normale Blutgerinnungszeit der Tiere bestimmt und dann wieder der Einfluß der Injektion in bestimmten Zeitabschnitten kontrolliert. Die Bestimmung der Blutgerinnungszeit geschah stets zwiefach, und zwar erstens am verdünnten Oxalatplasma nach *Dyckerhoff, Goohsens* und *Schwantke*[12] und zweitens im wasserhämolysierten Blut nach *E. Wöhlisch*[13].

Versuchsergebnisse.

A. Verhinderung der Blutgerinnung in vitro durch: *Citrat, Thiosulfat, „Novotrans“.*

Tabelle 1.

Zugesetzte Substanz										
Neutrales Natriumcitrat			Na-Thiosulfat		„Novotrans“			Dinatriumcitrat	
mg	G.Z.		mg	G.Z.	ccm	G.Z.		mg	G.Z.
	Min.	Sek.		Min.		Min.	Sek.		
500	∞		33,3	∞	0,75	∞		20	∞
100	∞		23,3	∞	0,4	∞		10	∞
75	∞		16,6	∞	0,375	∞		5	∞
20	∞		15,0	∞	0,2	∞		2,5	∞
15	∞		13,3	36	0,19	∞			
10	∞		10,0	13	0,1	∞			
8	25		6,6	14	0,05	7	30		
4	6		3,3	5	0,04	4	45		
2	4	30	0,6	4	0,03	4			
0,5	4	30			0,0125				

Die Blutgerinnungszeit bei Zusatz von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung schwankte bei dieser Versuchsanordnung zwischen 4 und $5^1/_2$ Minuten.

Tabelle 1 zeigt, daß die geringste Menge neutrales Citrat, die 2 ccm Blut ungerinnbar machen kann, 10 mg beträgt. Bemerkenswert ist, daß

das saure Citrat einen bedeutend kleineren Wert aufweist, um Blut noch ungerinnbar zu halten. Dies hat seine Ursache, wie schon früher erwähnt, in einer p_H-Verschiebung des Blutes ins Saure, die von sich aus schon eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit hervorruft.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe „Novotrans" zeigen, daß bei Anwesenheit von 0,05 ccm Novotrans pro 2 ccm eine Verhütung der Gerinnung erfolgt. Die hier gefundene kleinste Menge ist bedeutend geringer als die von der Herstellerfirma zur totalen Gerinnungsverhütung angegebene Menge (7 ccm auf 100 Blut).

B. Ergebnisse der Vivoversuche.

Einfluß von neutralem Na-Citrat auf die Blutgerinnungszeit vom Kaninchen.

Tabelle 2a.

K. 77. (Injiziert 750 mg.)

Gerinnungszeit											
ante injectionem			post injectionem								
			20 Min.		3 Stdn.		6 Stdn.		18 Stdn.		
a		b	a	b	a	b	a	b	a		b
Min.	Sek.	Min.	Sek.		Sek.		Sek.		Min.	Sek.	
2	10	3	45	Ger.	30	wd.	10	Wd.	2		Wd.
				n.		Entn.		Entn.			Entn.
2			40	Entn.	20	ger.	12	ger.	2		ger.
2			40		sofort		15		2	10	

Tabelle 2b.

K. 65. (Injiziert 1,5 mg.)

Gerinnungszeit											
ante injectionem			post injectionem								
			20 Min.		3 Stdn.			6 Stdn.		18 Stdn.	
a		b	a	b	a		b	a	b	a	b
Min.	Sek.	Min.			Min.	Sek.		Sek.		Min.	Sek.	
1	40	3	Schweren		1					2		
1	50		Shock nach			50				1	50	
2	10		Injektion			45				2		

Die Injektion des Citrates führte einen schweren Shock des Versuchstieres herbei. Nach etwa $^1/_2$ Stunde war das Tier erholt.

Die Tabellen 2a und 2b zeigen, daß eine Gerinnungsverlängerung in vivo durch Einspritzung großer Citratmengen nicht erreicht werden kann. Wir sind damit beschäftigt, den Grund der scheinbaren Gerinnungsverkürzung zu klären, die sicher als unspezifisch anzusehen ist. Die

Gerinnungswerte nach a sind am verdünnten Oxalatplasma, die nach b stets am hämolysierten Blut gemessen.

Einfluß von Na-Thiosulfat auf die Blutgerinnungszeit beim Kaninchen.

Tabelle 3a.

K. 13. (Injiziert 3,375 g.)

Gerinnungszeit									
ante injectionem			post injektionem						
			20 Min.		3 Stdn.			18 Stdn.	
a	b		a	b	a		b	a	b
Sek.	Min.	Sek.			Min.	Sek.	Min.		
30	9	8	Ger. in	Ger. wd.	4		4	Ger. in	Ger. wd.
45			Zentrfg.	Blut-	4	10		Zentrfg.	Blut-
40				entn.	4	10			entn.

Tabelle 3b.

K. 70. (Injiziert 6,750 g.)

Gerinnungszeit									
ante injectionem				post injectionem					
				20 Min.		3 Stdn.		18 Stdn.	
a		b		a	b	a	b	a	b
Min.	Sek.	Min.	Sek.				Sek.	Sek.	Min.
1		6	30	Ger. wd.		Ger. in	10	30	4
	50			Blut-		Therm.		30	
	40			entn.				40	

Tabelle 3a und 3b beweisen, daß auch Na-Thiosulfat keine Verlängerung der Blutgerinnungszeit in vivo hervorzurufen vermag. Hier ist sogar eine bedeutende Verkürzung der Gerinnung zu beobachten, teilweise schon eine frühzeitige Flockung vor der eigentlichen Gerinnung. Toxische Erscheinungen traten bei Thiosulfatinjektion nicht auf.

Einfluß von „Novotrans“ auf die Blutgerinnungszeit beim Kaninchen.

Tabelle 4a.

K. 14. (Injiziert 3,75 ccm Novotrans.)

Gerinnungszeit																
ante injectionem				post injectionem												
				20 Min.			3 Stdn.		7 Stdn.			24 Stdn.				
a		b		a		b	a		a	b		a		b		
Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.		Min.		Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.	Sek.
2	15	11	50	2		4		9	45	5	26	2	15	7	15
2	20			2	3	5			40			3	50		
2	30			2	12				50			3	15		

Tabelle 4b.

K. 17. (Injiziert 7,5 ccm.)

Gerinnungszeit																	
ante injectionem			post injectionem														
			20 Min.				3 Stdn.				7 Stdn.				24 Stdn.		
a		b	a		b		a		b		a		b		a		b
Min.	Sek.		Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.	Sek.	Min.
3	40		1	50			1		4	11	3	15	5	22	3	55	4
3	45		1	55	3	45	1				3	15			4	30	
3	50		1	55			1	5			3	12			4	30	

Tabelle 4a und 4b zeigen, daß zwischen „Novotrans“ und Thiosulfat bei intravenöser Injektion keine wesentlichen Unterschiede bestehen. Auch „Novotrans“ erwies sich als verträglich.

Zusammenfassung.

Citrat und Thiosulfat (ebenso Novotrans) sind nur befähigt, die Gerinnung des Blutes in vitro zu verhindern. Die intravasale Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird durch intravenöse Injektion dieser Substanzen nicht vermindert.

Schrifttum.

[1] Biochem. Z. **265**, 36 (1933). — [2] J. of Biochem. **21**, 123 (1935). — [3] *Külsnan:* Naturwiss. **22**, 509 (1934). — [4] *Hermann:* Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz. **76**, 125 (1937). — [5] *Howell* and *Holt:* Amer. J. Physiol. **47**, 328 (1918/19). — [6] *Jorpes:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **42**, H. 2 (1937). — [7] *Klima:* Erg. Med., Erg.-Bd. 22. — [8] *Naegeli:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, S. 1—3. — [9] *Naegeli:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, S. 1—3. — [10] *Jorpes:* Über die chemische Natur und die klinische Verwendbarkeit des Heparins. (Vortrag in Upsula Läkareförening.) — [11] *Dyckerhoff* u. *Goosens:* Z. exper. Med. **106**, 181 (1939). — [12] Z. exper. Med. **105**, 145 (1939). — [13] Z. exper. Med. **27**, 90 (1922).

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses von der 2. Umschlagseite.

Seite

Weber, E. und **H. Selbach.** Kurzer methodischer Beitrag zur intravasalen P_H-Messung. (Mit 1 Textabbildung) 257

Schlegel, B. und **H. Böttner.** Über den Einfluß der Salbeidroge auf den unmerklichen Gewichtsverlust des Gesunden 267

Edlund, Yngve und **Hjalmar Holmgren.** Experimentelle Untersuchungen über Avertinnarkose bei verschiedenen Hypovitaminosen 275

Klar, Eberhard. Über ein Hormon der Eizelle 290

Grunke, W. Über die Bindung des Heparins durch Toluidinblau und den Nachweis von Heparin im Blut. (Mit 10 Textabbildungen) 306

Dyckerhoff, H. und **H. Voskuhl.** Über die therapeutische Verwendbarkeit der wichtigsten blutgerinnungshemmenden Substanzen 313

Aufnahmebedingungen.

I. Sachliche Anforderungen.

1. Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

2. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden, kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen.

1. Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Diktierte Arbeiten bedürfen der stilistischen Durcharbeitung zwecks Vermeidung von weitschweifiger und unsorgfältiger Darstellung. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen.

2. Die Arbeiten müssen *kurz* und in gutem Deutsch geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen" Handbüchern) herzustellen.

3. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

4. Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenstellung (höchstens 1 Seite) der wesentlichen Ergebnisse anzufügen, hingegen können besondere Inhaltsverzeichnisse für einzelne Arbeiten nicht abgedruckt werden.

5. Von jeder Versuchsart bzw. jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichte, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel in knappster Form mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden [1].

[1] Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, in welchem Institut das gesamte Beweismaterial eingesehen oder angefordert werden kann.

Fortsetzung der Aufnahmebedingungen auf der 4. Umschlagseite.

6. Die Abbildungen sind auf das Notwendigste zu beschränken. Entscheidend für die Frage, ob Bild oder Text, ist im Zweifelsfall die Platzersparnis. Kurze, aber erschöpfende Figurenunterschrift erübrigt nochmalige Beschreibung im Text. Für jede Versuchsart, jede Krankenbeschreibung, jedes Präparat ist nur *ein* gleichartiges Bild, Kurve u. ä. zulässig. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Didaktische Gesichtspunkte bleiben hierbei außer Betracht, da die Aufsätze in den Archiven nicht von Anfängern gelesen werden.

7. Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen ohne Titel der Arbeit nur mit Band-, Seiten-, Jahreszahl. Titelangabe nur bei Büchern.

8. Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

9. Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen zwecks Erweckung des Anscheins größere Kürze ist unzulässig.

10. Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel einer Arbeit nicht die gleichen sind.

11. An *Dissertationen*, soweit deren Aufnahme überhaupt zulässig erscheint, werden nach Form und Inhalt dieselben Anforderungen gestellt wie an andere Arbeiten. Danksagungen an Institutsleiter, Dozenten usw. werden nicht abgedruckt. Zulässig hingegen sind einzeilige Fußnoten mit der Mitteilung, wer die Arbeit angeregt und geleitet oder wer die Mittel dazu gegeben hat. *Festschriften*, *Habilitationsschriften* und *Monographien* gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Einführung in die chemische Physiologie

Von

Professor Dr. **Emil Lehnartz**

Direktor des Physiologisch-Chemischen Instituts der Universität Münster i. W.

Dritte Auflage

Mit 77 Abbildungen. X, 457 Seiten. 1939

RM 18.—; gebunden RM 19.60

Inhaltsübersicht:

I. Die chemischen Bausteine des Körpers: A. Kohlehydrate. — B. Fette, Wachse, Phosphatide und Cerebroside. — C. Sterine und Gallensäuren. — D. Carotinoide. — E. Eiweißkörper. — F. Nucleinstoffe. — G. Pyrrolfarbstoffe. — H. Anorganische Stoffe.

II. Die physiko-chemischen Grundlagen der Organtätigkeit: A. Diffusion und Osmose. — B. Elektrolytische Dissoziation. — C. Wasserstoffionenkonzentration. — D. Pufferung. — E. Ampholyte. — F. Grenzflächenerscheinungen. — G. Kolloide und kolloidaler Zustand. — H. Die biologische Permeabilität.

III. Die Wirkstoffe des Körpers: A. Vitamine. — B. Hormone. — C. Fermente und ihre Wirkungen.

IV. Der Stoffwechsel: A. Verdauung und Resorption. — B. Die Grundlagen des Stoffwechsels. — C. Der Stoffwechsel der Kohlehydrate. — D. Der Stoffwechsel der Fette. — E. Der Stoffwechsel der Eiweißkörper. — F. Der Stoffwechsel der Nucleinsubstanzen. — G. Die Leber. — H. Blut und Lymphe. — I. Die Muskulatur. — K. Der Harn. — L. Die Ausscheidungsfunktion der Haut und die Milch. — Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

Verlag von Julius Springer in Berlin. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.
Printed in Germany.

Lebenslauf

Am 27. November 1914 wurde ich, Heinz Voskuhl, als Sohn des Fabrikdirektors Rudolf Voskuhl und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Fitting, in Köln geboren. Nach Absolvierung des „Realgymnasiums und der Oberrealschule der Stadt Bonn“ erhielt ich Ostern 1935 das Reifezeugnis. Anschließend an den Arbeitsdienst widmete ich mich ab Wintersemester 1935/36 dem Studium der Zahnheilkunde in Bonn und legte dort meine zahnärztliche Vorprüfung ab. Dann übersiedelte ich nach München und führte hier im Herbst 1939 mein Studium zu Ende.